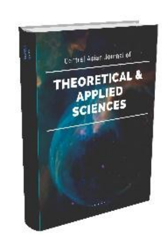


CENTRAL ASIAN JOURNAL OF THEORETICAL AND APPLIED SCIENCES

Volume: 03 Issue: 06 | Jun 2022 ISSN: 2660-5317

Цинк И Заживление Ран: Обзор Физиологии И Клинического Применения

Жамалова Ф. А
Ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии СамГМУ

Тухтаназарова Ш. И
Доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии СамГМУ

Даминов Ж. Н., Содиков У. У., Фаттоев С. Ж.
Студенты 2 курса педиатрического факультета СамГМУ

Маллаходжаев А. А
Студент 3 курса факультета медицинской педагогики СамГМУ

Received 4th Apr 2022, Accepted 5th May 2022, Online 4th Jun 2022

Аннотация: *В настоящее время проводятся ряд исследований для изучения функций цинка в организме человека, однако имеются серьезные пробелы в отношении функции цинка в заживлении ран. Этот обзор направлен на то, чтобы предоставить клиницисту достаточное понимание биохимии цинка и современный взгляд на роль цинка в заживлении ран. Цинк является незаменимым элементом, который имеет решающее значение для поддержания нормальной физиологии, а его дефицит имеет множество проявлений, начиная от замедленного заживления ран и заканчивая иммунной дисфункцией и нарушением многих сенсорных систем. Хотя был достигнут консенсус в отношении отрицательного действия дефицита цинка в заживлении ран в литературе существуют значительные разногласия по поводу оптимальных методов и реальных преимуществ добавок цинка.*

Keywords: *заживление ран, дефицит цинка, добавки цинка.*

Цинк является наиболее распространенным внутриклеточным металлом и вторым по содержанию в организме после железа. Существенная роль цинка в росте была впервые обнаружена в 1869 году у грибка *Aspergillus niger* . В 1926 году было обнаружено, что цинк эндогенно присутствует в тканях человека и было высказано предположение о его важной биологической роли. Важное открытие в области биохимии цинка произошло в 1939 году, когда было показано, что эритроцитарная карбоангидраза (фермент, отвечающий за быстрое и обратимое превращение углекислого газа и воды в бикарбонат и протоны) нуждается в цинке для ферментативной активности. Другим знаковым открытием был «домен цинковых пальцев» в белках - высококонверсионная последовательность, позволяющая взаимодействовать белкам с нуклеиновыми кислотами. Используя биоинформатический подход, включающий геномику, протеомику и взаимодействия цинк-белок, исследователи идентифицировали более 3000

Volume: 03 Issue: 06 | Jun 2022, ISSN: 2660-5317

уникальных белков цинка человека, предполагая, что более 10% генома человека кодирует белки цинка.

Транспорт, хранение и обнаружение цинка. Учитывая огромную важность цинка в бесчисленных физиологических процессах, не сложно догадаться, что существуют особые механизмы для обеспечения нормальной концентрации внутриклеточного цинка. Концентрацию внутриклеточного цинка регулируют более 3 десятков белков, в том числе 14 членов семейства ZRT/IRT-подобных белков (ZIP) (SLC39A), функция которых заключается в повышении внутриклеточной концентрации цинка и 10 членов семейства переносчиков цинка (ZnT) (SLC30A).), которые снижают внутриклеточную концентрацию цинка. Эти переносчики отвечают за перемещение цинка в цитозоль через плазматическую мембрану и в различные внутриклеточные компартменты. Кроме того, семейство белков металлотионеинов (MT) представляет собой класс цитозольных белков, ответственных за связывание свободного цинка. Экспрессия транспортеров ZIP и ZnT сильно регулируется транскрипционно, трансляционно и посттрансляционно.

В то время как существует довольно полное представление о транспорте цинка, гораздо меньше известно о его клеточном восприятии. Единственный известный эукариотический сенсор иона цинка (II) представляет собой чувствительный к металлам элемент, связывающий фактор транскрипции-1 (MTF-1). Считается, что он определяет уровень цинка через пару 6 цинковых пальцев с более низким сродством к цинку, чем у других цинковых пальцев, что позволяет ему определять повышенный уровень цинка. Установлено, что чувствительный к металлам элемент, связывающий транскрипционный фактор-1, является важным геном, поскольку делеция является летальной для эмбриона.

Хранение и клеточное высвобождение цинка регулируется семейством белков MT, которых у человека насчитывается более 12 типов. Металл-чувствительный элемент, связывающий транскрипционный фактор-1, контролирует экспрессию большинства MT. В условиях повышенных концентраций клеточного цинка экспрессия MT увеличивается и в результате клетка способна связывать больше цинка, тем самым снижая общее количество свободного цинка.

Физиология и роль цинка в поддержании здоровья. Цинк повсеместно содержится в теле человека, причем 85 % запасается в мышцах и костях, 11 % — в коже и печени, а остальное — в других тканях. Учитывая то, что 3000 белков являются цинкзависимыми, неудивительно, что цинк имеет решающее значение во многочисленных физиологических процессах: он необходим для роста, иммунной функции, поддержания тканей и заживления ран. Абсорбция цинка происходит в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки и попадает в энтероциты транспортерами, обнаруженными на апикальной мембране. Лимонная кислота усиливает всасывание, а железо, клетчатка и фитиновая кислота препятствуют всасыванию цинка. Наибольшая физиологическая потребность в цинке возникает в период полового созревания, совпадающего с периодом быстрого роста костей. Кроме того, в повышенном содержании цинка нуждаются также младенцы и дети, беременные и кормящие женщины, а также пожилые люди.

Дефицит и избыток цинка. В отличие от многих необходимых витаминов и минералов, у цинка нет специальных запасов. Когда дефицит, определяемый уровнем цинка в плазме ниже 60 мкг/дл, превышает регуляторную способность гомеостатических механизмов, могут возникнуть клинические симптомы. Дефицит цинка может возникнуть из-за недостаточного потребления, снижения абсорбции, повышенных потерь или повышенного спроса. Это также может произойти после использования пеницилламина для лечения болезни Вильсона и из-за генетических

Volume: 03 Issue: 06 | Jun 2022, ISSN: 2660-5317

нарушений, таких как энтеропатический акродерматит и серповидно-клеточная анемия. Неадекватное потребление в результате диеты с дефицитом цинка или диеты, богатой фитатами, является наиболее распространенной причиной дефицита цинка во всем мире. Люди, наиболее восприимчивые к дефициту цинка, вызванному неадекватным потреблением, имеют наибольшую физиологическую потребность. Пожилые люди также подвержены риску из-за возрастного снижения абсорбции и плохого питания. Рандомизированное контролируемое исследование с участием более 600 пожилых жителей домов престарелых показало, что примерно у половины исследованных лиц концентрация цинка в сыворотке крови была ниже нормоцинкемического уровня. Большая часть литературы о дефиците цинка и пищевых добавках была сосредоточена на гериатрическом населении, в частности, из-за высокой распространенности заболеваний, предрасполагающих к гипоцинкемии, включая злокачественные новообразования, туберкулез, дерматологические заболевания, хронические раны, такие как артериальные и венозные язвы, хроническая почечная недостаточность.

Тяжелый дефицит цинка проявляется буллезно-пустулезным дерматитом, алопецией, диареей, потерей веса, интеркуррентными инфекциями и гипогонадизмом у мужчин. Нераспознанный тяжелый дефицит цинка приводит к летальному исходу. Умеренный дефицит цинка проявляется задержкой роста, задержкой полового созревания, гипогонадизмом у мужчин, грубой кожей, плохим аппетитом, замедленным заживлением ран и нарушениями вкуса, обоняния и ночного зрения. Легкий дефицит цинка может проявляться олигоспермией, потерей веса и гипераммониемией.

Токсичность цинка встречается крайне редко, так как цинк считается относительно нетоксичным, особенно при пероральном введении. Тем не менее, чрезмерное потребление может вызвать такие симптомы, как тошнота, рвота, боль в эпигастрии, вялость и усталость. Потребление цинка, превышающее рекомендуемую суточную норму потребления в 10–20 раз (15 мг), может вызвать дефицит меди и симптомы анемии и нейтропении.

Методы исследования: База данных PubMed (https://www.ncbi/nlm.nih.gov/pubmed/) и база данных Google Scholar (https://scholar.google.com) были запрошены на предмет терминов «*заживление ран цинком», «дефицит цинка и заживление ран*» и «заживление ран с *добавками цинка».* Исследования, включенные в этот обзор, проводились с 1970 по 2022 год.

Результаты исследования:

Цинк и заживление ран: экспериментальные исследования. Большая часть современного понимания роли цинка в заживлении ран исходит из экспериментальной работы, проведенной на крысах и свиньях. Во время ранней воспалительной фазы заживления ран уровень цинка заметно повышается. В экспериментах на крысиной модели заживления ран показано, что в течение первых 24 часов после травмы происходит повышение уровня цинка на краях раны на 15-20%, а при дальнейшем развитии грануляционной ткани и эпидермиса этот показатель возрастает до 30%. Ранний приток цинка вызван повышенной экспрессией МТ в кератиноцитах на краях раны, макрофагах и дермальных фибробластах, в то время как более поздние стадии заживления раны связаны со снижением уровня цинка из-за снижения деления клеток и созревания рубца.

Дополнительные исследования хирургических ран на крысиной модели показали, что местное лечение цинком уменьшает количество остатков раны и ускоряет эпителизацию. Agren, Mirastschijski и другие продемонстрировали, что матриксные металлопротеиназы (MMPs), класс цинк-зависимых белков, играют решающую роль в заживлении ран. Способность ММР ферментативно расщеплять фрагменты коллагена усиливается при применении оксида цинка, а ингибирование активности ММР значительно замедляет заживление ран.

Дальнейшее подтверждение существенной роли цинка в заживлении ран было продемонстрировано серией экспериментов, в которых изучалась скорость хирургического восстановления ран у крыс с индуцированным или наследственным дефицитом цинка. В то время как у крыс, которым давали дополнительный цинк, наблюдалось улучшение заживления хирургических ран, у крыс с наследственным или вызванным питанием дефицитом цинка наблюдалось ухудшение заживления хирургических ран. У крыс с дефицитом цинка, получавших дополнительное количество цинка, уровень цинка в ранах повышался и заживление проходил нормально. В то время как дополнительный пероральный прием цинка не приносил пользы нормоцинкемическим крысам. 12-дневное местное лечение оксидом цинка было конструктивным при лечении полнослойных эксцизионных ран как у гипоцинкемических, так и у нормоцинкемических животных.

Исследователи дополнительно изучили роль оксида цинка в заживлении ран с помощью домашних свиней. У нормоцинкемических свиней местное применение оксида цинка приводило к ускорению заживления на 30% как частичных, так и полных ран. В отличие от оксида цинка местное применение сульфата цинка не способствовало заживлению ран. На самом деле применение более высоких концентраций сульфата цинка (>15 ммоль/л) значительно нарушало эпителизацию и индуцировало кожный воспалительный ответ.

Цинк и заживление ран: клинические исследования. Во время острофазового ответа как на хирургическую травму, так и на инфекцию концентрация цинка снижается в крови и повышается в печени. Исследования предполагают, что МТ играют роль в этом перераспределении, поскольку мыши с модифицированным геном МТ не демонстрируют этого стереотипного ответа при заражении липополисахаридом (ЛПС), компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий, который вызывает сильные иммунологические ответы.

Wilkinson и Hawke провели систематический обзор литературы, используя данные Cochrane Wound Group, чтобы выяснить, полезен ли пероральный прием цинка для заживления хронических язв на ногах. Они изучили рандомизированные контролируемые испытания и контролируемые клинические испытания, связанные с использованием цинка для лечения язв на ногах. Они не смогли прийти к окончательным выводам относительно использования перорального сульфата цинка для лечения хронических венозных или артериальных язв. Авторы предложили провести более тщательное обследование, чтобы определить, полезен ли пероральный прием сульфата цинка у пациентов с дефицитом цинка и хроническими язвами ног.

В то время как два исследования согласуются с Wilkinson и Hawke в отношении недостатка данных, подтверждающих пользу перорального приема добавок цинка у пациентов, не имеющих дефицита цинка, другие утверждают, что оксид цинка для местного применения не только более эффективен в заживлении ран, но и более широко применимо к пациентам независимо от их статуса цинка. В исследовании Agren участвовала относительно небольшая группа пациентов, поэтому результаты требуют более крупных рандомизированных контролируемых испытаний, чтобы лучше понять преимущества местного применения оксида цинка при лечении ран.

В нескольких исследованиях изучалось использование оксида цинка в качестве сильнодействующего средства для обработки ран. Было показано, что оксид цинка для местного применения является эффективным очищающим средством для пролежней и диабетических язв стопы. Кроме того, было показано, что оксид цинка для местного применения является полезным средством для обработки ран при лечении ожогов. Несмотря на то, что пациенты с ожогами гипоцинкемичны и имеют замедленное заживление ран, ошибочно предполагать, что нормоцинкемические люди будут демонстрировать такой же ответ на лечение оксидом цинка.

Необходимы более масштабные исследования для оценки местного применения оксида цинка при заживлении ран.

Обсуждение: Цинк является важным микроэлементом с многочисленными физиологическими, ферментативными и структурными функциями. Учитывая важность цинка во многих биологических процессах, не вызывает удивления четкое регулирование гомеостатических концентраций цинка. Цитозольные уровни цинка координируются семействами импортеров, экспортеров цинка и цитозольных цинксвязывающих белков: семействами ZIP, ZnT и MT соответственно.

В то время как токсичность цинка встречается редко, дефицит цинка является глобальной проблемой для здоровья, поскольку более 2 миллиардов человек подвержены риску его диетического дефицита. Дефицит цинка может проявляться широким спектром симптомов от тошноты до нарушения роста, вкуса, обоняния, ночного видения и заживления ран.

Наблюдение за плохим заживлением ран у людей с дефицитом цинка привело к волне исследований в попытке охарактеризовать роль цинка в заживлении ран и разработать терапевтические подходы для повышения скорости заживления. Пероральные добавки цинка не давали никакого преимущества в скорости заживления ран. Однако было показано, что оксид цинка для местного применения улучшает скорость заживления ран у пациентов, независимо от их цинкового статуса. Напротив, местный сульфат цинка не может способствовать заживлению ран в широком диапазоне доз.

Выводы: Цинк является чрезвычайно важным элементом в многочисленных клеточных и биохимических процессах. Более 3 десятков транспортеров и цитозольных белков (ZIP, ZnT, MT) непрерывно работают, чтобы поддерживать нормальные концентрации свободных ионов цинка. Дефицит цинка имеет многочисленные клинические проявления, включая нарушение заживления ран. Большая часть исследований в этой области связана с моделями крыс и свиней и лишь несколько исследований, включая некоторые рандомизированные контролируемые испытания, были проведены на людях. Исследования как на животных, так и на людях свидетельствуют о преимуществах местного применения оксида цинка у лиц с дефицитом цинка и нормоцинкемией, но результаты исследований ослабляются небольшими размерами выборки. Дальнейшие исследования в области применения добавок цинка для заживления ран особенно важны, поскольку цинк и продукты с цинком относительно недороги и широко распространены в клинике и могут принести ощутимую пользу пациентам.

Литература:

1. Raulin J. Etudes chimiques sur la vegetation. Ann Sci Nat Bot Biol Veg. 1869;11(92):299.
2. Lutz RE. The normal occurrence of zinc in biologic materials: a review of the literature, and a study of the normal distribution of zinc in the rat, cat, and man. J Ind Hyg. 1926;8:177–207.
3. Drinker KR, Collier ES. The significance of zinc in the living organism. J Ind Hyg. 1926;8:267–269.
4. Keilin D, Mann T. Carbonic anhydrase. Nature. 1939;144 (3644):442–443.
5. Miller J, McLachlan AD, Klug A. Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor IIIA from Xenopus oocytes. EMBO J. 1985;4(6):1609–1614.
6. Finn RD, Tate J, Mistry J, et al. The Pfam protein families database [published online ahead of print November 17, 2009]. Nucleic Acids Res. 2010;38(Database issue): D211–D222.

7. Bertini I, Cavallaro G. Bioinformatics in bioinorganic chemistry [published online ahead of print September 29, 2009]. Metallomics. 2010;2(1):39–51.
8. Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. Zinc through the three domains of life. J Proteome Res. 2006;5(11): 3173–3178.
9. Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. Adv Nutr. 2013;4(1):82–91.
10. Fukada T, Kambe T. Molecular and genetic features of zinc transporters in physiology and pathogenesis [published online ahead of print May 13, 2011]. Metallomics. 2011;3(7):662–674.
11. Lichten LA, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. Annu Rev Nutr. 2009;29:153–176.
12. Gaither LA, Eide DJ. Eukaryotic zinc transporters and their regulation. Biometals. 2001;14(3-4):251–270.
13. Laity JH, Andrews GK. Understanding the mechanisms of zinc-sensing by metal-response element binding transcription factor-1 (MTF-1). Arch Biochem Biophys. 2007; 463(2):201–210.
14. Günes C, Heuchel R, Georgiev O, et al. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the metal-responsive transcriptional activator MTF-1. EMBO J. 1998; 17(10):2846–2854.
15. Li Y, Maret W. Human metallothionein metallomics. J Analytical Atomic Spectrom. 2008;23(8):1055–1062.
16. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. Biomed Pharmacother. 2003;57(9):399–411.
17. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. Am J Clin Nutr. 1998;68(2 Suppl):S447–S463.
18. Turnlund JR, King JC, Keyes WR, Gong B, Michel MC. A stable isotope study of zinc absorption in young men: effects of phytate and alpha-cellulose. Am J Clin Nutr. 1984;40(5):1071–1077.
19. Kenny F, Sriram K, Hammond JB. Clinical zinc deficiency during adequate enteral nutrition. J Am Coll Nutr. 1989;8(1):83–85.
20. Cousins RJ. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. Physiol Rev. 1985;65(2):238–309.
21. Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition [published online ahead of print February 13, 2015]. Nutr Clin Pract. 2015;30(3):371–382.
22. Prasad AS. Clinical manifestations of zinc deficiency. Annu Rev Nutr. 1985;5:341–363.
23. Meydani SN, Leka LS, Fine BC, et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292(7):828–836.
24. Berger A. What does zinc do? BMJ. 2002;325(7372):1062.
25. Raffoul W, Far MS, Cayeux MC, Berger MM. Nutritional status and food intake in nine patients with chronic low-limb ulcers and pressure ulcers: importance of oral supplements. Nutrition. 2006;22(1):82–88.
26. Fosmire GJ. Zinc toxicity. Am J Clin Nutr. 1990;51(2): 225–227.

27. Lansdown AB, Sampson B, Rowe A. Sequential changes in trace metal, metallothionein and calmodulin concentrations in healing skin wounds. J Anat. 1999;195(Pt 3): 375–386.
28. Agren MS, Franzén L. Influence of zinc deficiency on breaking strength of 3-week-old skin incisions in the rat. Acta Chir Scand. 1990;156(10):667–670.
29. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Agren MS. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. Wound Repair Regen. 2007;15(1):2–16.
30. Keefer K, Iocono J, Ehrlich H. Zinc-containing wound dressings encourage autolytic debridement of dermal burns. Wounds. 1998;10(2):54–58.
31. Lansdown AB. Influence of zinc oxide in the closure of open skin wounds. Int J Cosmet Sci. 1993;15(2):83–85.
32. Agren MS. Zinc oxide increases degradation of collagen in necrotic wound tissue. Br J Dermatol. 1993;129(2): 221-222.
33. Mirastschijski U, Haaksma CJ, Tomasek JJ, Agren MS. Matrix metalloproteinase inhibitor GM 6001 attenuates keratinocyte migration, contraction and myofibroblast formation in skin wounds. Exp Cell Res. 2004;299(2):465–475.
34. Sandstead HH, Lanier VC Jr, Shephard GH, Gillespie DD. Zinc and wound healing. Effects of zinc deficiency and zinc supplementation. Am J Clin Nutr. 1970;23(5):514–519.
35. Hallmans G, Lasek J. The effect of topical zinc absorption from wounds on growth and the wound healing process in zinc-deficient rats. Scand J Plast Reconstr Surg. 1985;19(2):119–125.
36. Agren MS, Chvapil M, Franzen L. Enhancement of re-epithelialization with topical zinc oxide in porcine partial-thickness wounds. J Surg Res. 1991;50(2):101–105.
37. Agren MS. Zinc in wound repair. Arch Dermatol. 1999; 135(10):1273–1274.
38. Tarnow P, Agren M, Steenfos H, Jansson JO. Topical zinc oxide treatment increases endogenous gene expression of insulin-like growth factor-1 in granulation tissue from porcine wounds. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1994;28(4):255–259.
39. Shenkin A. Trace elements and inflammatory response: implications for nutritional support. Nutrition. 1995;11 (1 Suppl):100–105.
40. Gaetke LM, McClain CJ, Talwalkar RT, Shedlofsky SI. Effects of endotoxin on zinc metabolism in human volunteers. Am J Physiol. 1997;272(6 Pt 1):E952–E956.
41. Henzel JH, DeWeese MS, Lichti EL. Zinc concentrations within healing wounds. Significance of postoperative zincuria on availability and requirements during tissue repair. Arch Surg. 1970; 100(4):349–357.
42. Philcox JC, Coyle P, Michalska A, Choo KH, Rofe AM. Endotoxin-induced inflammation does not cause hepatic zinc accumulation in mice lacking metallothionein gene expression. Biochem J. 1995;308(Pt 2):543–546.
43. Wilkinson EA, Hawke CI. Does oral zinc aid the healing of chronic leg ulcers? A systematic literature review. Arch Dermatol. 1998;134(12):1556–1560.
44. Agren MS. Studies on zinc in wound healing. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1990;154:1–36.
45. Agren MS, Stromberg HE. Topical treatment of pressure ulcers. A randomized comparative trial of Varidase and zinc oxide. Scand J Plast Reconstr Surg. 1985;19(1):97–100.

Volume: 03 Issue: 06 | Jun 2022, ISSN: 2660-5317

46. Apelqvist J, Larsson J, Stenström A. Topical treatment of necrotic foot ulcers in diabetic patients: a comparative trial of DuoDerm and MeZinc. Br J Dermatol. 1990;123(6):787–792.
47. Gang RK. Adhesive zinc tape in burns: results of a clinical trial. Burns. 1981;7(5):322–325.
48. Berger MM, Cavadini C, Bart A, et al. Cutaneous copper and zinc losses in burns. Burns. 1992;18(5):373–380.
49. Caldis-Coutris N, Gawaziuk JP, Logsetty S. Zinc supplementation in burn patients. J Burn Care Res. 2012;33(5): 678–682.
50. Тухтаназарова Ш. И., Абдуллаева Д. Р., Маллаходжаев А. А. (2022).Поступление цинка с пищей и влияние добавок цинка на иммунную функцию у пожилых людей. European Journal of Interdisciplinary Research and Development, 3, 55–71.

